

Historia Natural De La Hepatitis C

Shilpa Lingala y Marc G. Ghany.

Gastroenterol Clin North Am. Diciembre 2015; 44 (4): 717–734.

Resumen

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C es una causa importante de cirrosis y carcinoma hepatocelular en todo el mundo (CHC).¹ También es una causa común de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos (EE. UU.) Y la principal indicación de trasplante de hígado en la población adulta de EE. UU. La incidencia de hepatitis C crónica está disminuyendo en los EE. UU., Pero se espera que aumenten las tasas de cirrosis y carcinoma hepatocelular.² Datos recientes estiman que aproximadamente el 1% de la población no institucionalizada de EE. UU. Tiene una infección crónica por VHC, lo que corresponde a 2,7 millones de personas.³

El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite principalmente a través de la exposición de los padres a la sangre y otros fluidos corporales. Después de la exposición, se produce una hepatitis aguda con ictericia en aproximadamente el 20% de las personas, aunque la hepatitis fulminante es rara y ocurre en menos del 1% de las personas. En la mayoría de los casos la infección aguda pasa desapercibida.

La resolución espontánea puede ocurrir en 15 a 45% de las personas y generalmente ocurre en los primeros 6 meses de exposición. El resto, desarrollar una hepatitis crónica que tiene un curso impredecible. Aproximadamente el 20-30% de las personas con hepatitis crónica progresarán a cirrosis en un período de 25-30 años. El estudio de la historia natural de la hepatitis C crónica está muy influenciado por el huésped, los factores virales y ambientales, la mayoría de los cuales no son modificables, [Tabla 1](#).⁴ Este artículo revisará la historia natural de la hepatitis C crónica y discutirá los factores que influyen en su resultado.

tabla 1. Factores que afectan la historia natural de la hepatitis C crónica

Factores del huésped	Factores Virales	Factores medioambientales
Edad de la infección	La carga viral	Alcohol
Género	Genotipo	De fumar
Carrera	Coinfección por VHB	Consumo de cannabis
Obesidad	Coinfección con VIH	Cafeína
Esteatosis		
Resistencia a la insulina		
Diabetes		
Genética		
Niveles de ALT		
Ejercicio		

Hepatitis C aguda

La incidencia de hepatitis C aguda había disminuido en los EE. UU., Pero se observó un aumento notable de casos entre 2010–2013, de 850 en 2010 a 2,138 en 2013, lo que representa un aumento del 152% en los casos de hepatitis C aguda. atribuido a un aumento en el uso de drogas inyectables en la población suburbana de los estados del este y medio oeste.

Los síntomas más comunes de la hepatitis C aguda incluyen ictericia, náuseas, dolor abdominal y síntomas similares a los de la gripe. En la mayoría de los individuos, el ARN del VHC generalmente es detectable dentro de las dos semanas y los anticuerpos anti-VHC dentro de las 12 semanas posteriores a la exposición al VHC. Los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) generalmente aumentan dentro de las 8 a 10 semanas, con un ALT máximo de 10 a 20 veces el límite superior de lo normal. Los niveles séricos de ARN del VHC pueden fluctuar ampliamente durante la fase aguda e incluso volverse negativos de forma transitoria, solo para reaparecer nuevamente. Este hallazgo solo se observa en la fase aguda y puede ser una pista clínica para el diagnóstico de infección aguda por VHC. La resolución espontánea ocurre en 15 a 25% de los sujetos y puede ser de hasta 45% en personas que presentan ictericia, niños y mujeres jóvenes.⁵ rs8099917-T⁶ y

ss469415590 TT²) cerca del gen IL-28B (interferón lambda). Los alelos HLA clase II pueden desempeñar un papel en el aclaramiento espontáneo. Se observó una menor diversidad genética de los genes de la envoltura viral E1 y E2 en sujetos con recuperación espontánea en comparación con aquellos que progresaron a una infección crónica.⁸

Historia natural de la hepatitis C crónica

La hepatitis C crónica se define como la persistencia del ARN del VHC en la sangre durante más de 6 meses después del inicio de la infección aguda. Alrededor del 55 al 85% de los pacientes con hepatitis C aguda pasan a la hepatitis C crónica, [Figura 1](#). Una vez que la infección se vuelve crónica, la resolución espontánea es rara. La hepatitis C crónica puede conducir posteriormente a fibrosis progresiva y, eventualmente, cirrosis, enfermedad hepática en etapa terminal y carcinoma hepatocelular, [Figura 1](#).

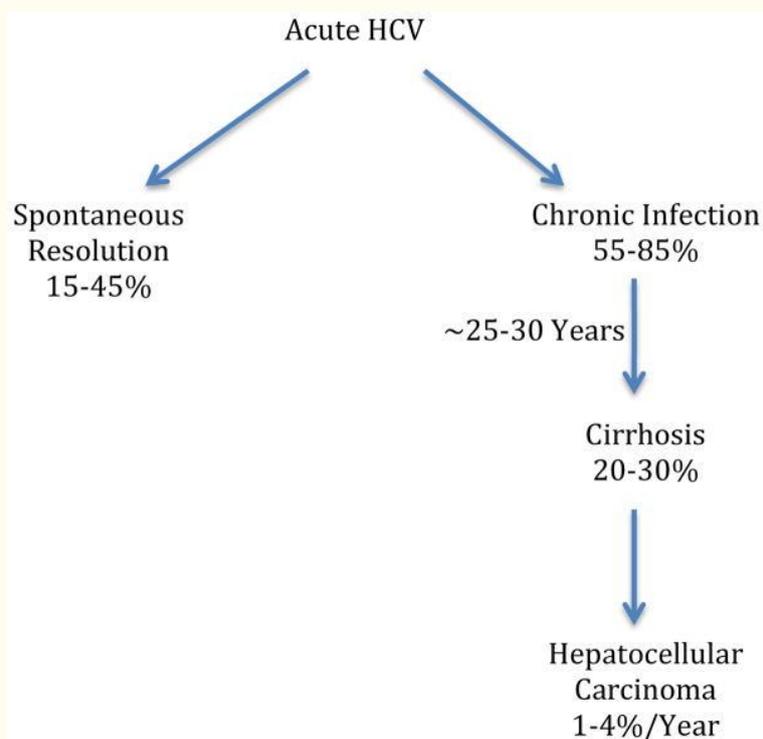


Figura 1. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C.

Tras la exposición al virus de la hepatitis C, se produce una hepatitis aguda. Alrededor del 20% se presenta con ictericia, pero la mayoría son asintomáticos. La resolución espontánea ocurre en 15 a 45%. El resto desarrolla una hepatitis crónica con curso variable. La cirrosis se desarrolla en aproximadamente 20 a 30% de los sujetos durante un período de 25 a 30 años. Una vez que se desarrolla la cirrosis, los pacientes están en riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte relacionada con el hígado.

Se estima que entre 20 y 30% de los pacientes con hepatitis C crónica progresarán a cirrosis. Sin embargo, esta tasa es muy variable y depende de la metodología utilizada para definir la historia natural de la enfermedad, ya sea el diseño de los estudios prospectivos, retrospectivos o retrospectivos prospectivos y la población estudiada. Esto se destacó en un análisis de 57 estudios realizados para estimar la progresión a cirrosis. Los estudios se clasificaron en términos generales como los de clínicas de hígado para pacientes terciarios, cohortes posteriores a la transfusión, donantes de sangre y cohortes de base comunitaria.

Las estimaciones de la progresión a la cirrosis después de 20 años de hepatitis C crónica variaron ampliamente desde un máximo del 24% para las cohortes posteriores a la transfusión y del 22% para las clínicas de atención terciaria del hígado, hasta un mínimo del 7% para las cohortes comunitarias y el 4% para los donantes de sangre.⁹ El sesgo de selección, el sesgo de recuerdo y la corta duración del seguimiento probablemente tienen en cuenta las diferencias en la tasa estimada. Es probable que los estudios de cohorte basados en la comunidad proporcionen la mejor evidencia para estimar la progresión de la enfermedad a nivel poblacional.

El monitoreo de la progresión de la fibrosis es otra forma de estimar el resultado de la hepatitis C crónica. Dado que la progresión de la fibrosis es el precursor de la cirrosis, su progresión debe reflejar el curso de la enfermedad. Se demostró que el estadio de fibrosis era un buen predictor de la cirrosis del desarrollo y los resultados clínicos, la necesidad de trasplante de hígado y la muerte relacionada con el hígado, lo que confirma la importancia de la fibrosis como un sustituto del resultado de la hepatitis C crónica.¹⁰⁻¹²

Los estudios de biopsia de corte transversal estiman un período de 30 años para desarrollar cirrosis. Sin embargo, dado que es poco probable que la progresión de la fibrosis sea lineal, la realización de biopsias hepáticas repetidas en los sujetos debería proporcionar una determinación más precisa de la tasa de progresión de la fibrosis. Los estudios pareados de biopsia de hígado sugieren un tiempo hasta la cirrosis de 30 a 40 años. ^{11, 13-15}.

Historia natural de la cirrosis

El desarrollo de la cirrosis es un hito importante en la historia natural de la hepatitis C crónica. Una vez que se desarrolla la cirrosis, los pacientes están en riesgo de descompensación, incluido el desarrollo de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. La ocurrencia de cualquiera de estos eventos anuncia un mayor riesgo de muerte o necesidad de trasplante de hígado. La información sobre la historia natural de la hepatitis C después del desarrollo de la cirrosis se ha derivado principalmente de estudios realizados en centros de referencia terciarios, que pueden no ser representativos de todas las personas con hepatitis C crónica. Con esta advertencia, la supervivencia de los pacientes con cirrosis en el corto y a medio plazo es bastante bueno. La supervivencia a cinco años varía de 85 a 91% con una supervivencia a 10 años de 60 a 79%. ^{dieciséis}

El ensayo HALT-C proporcionó datos importantes sobre la historia natural de los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. ¹⁷El estudio trató los no respondedores anteriores con interferón con 6 meses de peginterferón y ribavirina. Los fracasos de esta intervención se asignaron al azar a peginterferón u observación de dosis bajas durante los siguientes 3,5 años. Después de 4 años de seguimiento, los resultados ocurrieron a una tasa similar entre el grupo tratado, 34.1% y el grupo control 33.8%. El resultado clínico más común fue un aumento de 2 o más puntos en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (documentada en dos visitas consecutivas), que se produjo en 109 pacientes (10,4%). La ascitis fue el evento de descompensación clínica más común que ocurrió en 59 pacientes (5,6%). El carcinoma hepatocelular se produjo en 29 pacientes (2,8%): 13 (2,1%) en los sujetos sin y 16 (3,7%) en aquellos con cirrosis. Murieron 53 pacientes (5,0%), 31 en el grupo de tratamiento (15 de causas relacionadas con el hígado) y 22 en el grupo de control (12 de causas relacionadas con el hígado). A los 3,8 años, la tasa de mortalidad general fue del 6,6% entre los pacientes que recibieron peginterferón y del 4,6% entre los pacientes control.

Una vez que se desarrolla la descompensación, existe un mayor riesgo de muerte o necesidad de trasplante de hígado. Un estudio dio seguimiento a 200 pacientes con cirrosis relacionada con el VHC sin HCC conocido después de la hospitalización para su primera descompensación hepática. ¹⁸ Durante un seguimiento promedio de aproximadamente 3 años, el CHC se desarrolló en 33 pacientes (16.5%) y la muerte ocurrió en 85 pacientes (42.5%). La probabilidad de supervivencia después del diagnóstico de cirrosis descompensada fue del 82% y 51% a 1 y 5 años, respectivamente. ¹⁹ desarrollo de EH y / o ascitis como primer evento de descompensación hepática se asoció con una tasa de supervivencia más baja.

Factores que influyen en el resultado de la hepatitis C crónica

Factores del huésped

Edad en la infección

La edad juega un papel importante en la progresión de la fibrosis. Varios estudios han demostrado que la edad avanzada en la infección se asociaba con una progresión más rápida de la fibrosis. ¹⁹⁻²² En un estudio, nueve factores ambientales, virales y del huésped se correlacionaron con la progresión de la fibrosis entre 2,235 pacientes no tratados que se sometieron a una biopsia de hígado. La progresión de la fibrosis por año se definió como la relación entre el estadio de fibrosis en unidades de metavir y la duración de la infección en años. La edad más avanzada en la infección > 40 años, se asoció de forma independiente con una mayor tasa de progresión de la fibrosis. ¹⁹

Las razones de las diferencias relacionadas con la edad en la progresión de la fibrosis no están claras. La alteración en el estado fisiológico o inmunológico con el aumento de la edad puede ser importante. Por ejemplo, una disminución en el volumen del hígado y el flujo sanguíneo del hígado con el envejecimiento o la disminución de la respuesta inmunológica podría contribuir a la fibrogénesis o fibrinólisis. ^{16, 23} Alternativamente, las personas mayores pueden tener una mayor prevalencia o exposición a factores asociados con la progresión de la fibrosis. Sobre la base de estos datos, las personas mayores de 50 años deben ser vigiladas más de cerca para determinar la progresión de la enfermedad y ser consideradas para un tratamiento más temprano en el curso de su infección.

Género

Muchos estudios han demostrado que las mujeres tienen una mayor tasa de resolución espontánea de la infección aguda por VHC. ²⁴⁻²⁸ Entre las mujeres jóvenes que contrajeron hepatitis C por recibir inmunoglobulina Rh contaminada, el 45% eliminó

la infección de forma espontánea. De manera similar, los estudios de hepatitis C aguda entre usuarios de drogas han demostrado que el aclaramiento espontáneo fue mayor entre las mujeres en comparación con los hombres. ²⁹⁻³²

El género también influye en el resultado de la infección crónica. Los varones tienen un mayor riesgo de progresión a enfermedad hepática avanzada, cirrosis y CHC en comparación con las mujeres. Se han propuesto diferencias en las hormonas sexuales para explicar las diferencias de género en la progresión de la enfermedad. Los niveles séricos más altos de testosterona mostraron estar asociados con una mayor severidad de la fibrosis. Por cada aumento de 1 ng / ml en la testosterona sérica total, hubo un aumento del 25% en el riesgo de fibrosis avanzada. ³³En contraste, se ha propuesto que el estrógeno desempeña un papel protector en las mujeres. ³⁴En los estudios transversales, las mujeres posmenopáusicas (con niveles de estrógeno presumiblemente reducidos) tuvieron tasas más altas de progresión de la fibrosis en comparación con las mujeres premenopáusicas y las mujeres nulíparas tuvieron tasas más altas de progresión de la fibrosis en comparación con las mujeres multíparas. ³⁵ Los datos *in vitro* sugieren que el estrógeno puede modificar la producción de matriz extracelular y atenuar la activación de las células estrelladas hepáticas dando como resultado una menor producción de colágeno.

Raza

La hepatitis C crónica es aproximadamente 3 veces más común entre los negros no hispanos en comparación con los blancos no hispanos. ³ La prevalencia de la hepatitis C fue similar entre los latinos y los blancos no hispanos. Afroamericanos eran más propensos a ser infectados con el genotipo 1, ³⁶⁻³⁸ tienen niveles de ALT en suero de línea base más bajas, ³⁶⁻³⁸ menos necrosis poco a poco, ³⁶⁻³⁸ menos fibrosis, ³⁶⁻³⁸ pero mayores tasas de HCC. ³⁹ Se informó que los latinos tienen una actividad necroinflamatoria más severa en comparación con los blancos no hispanos y una mayor prevalencia de cirrosis y CHC en comparación con los afroamericanos y los blancos no hispanos. ⁴⁰⁻⁴² Una mayor prevalencia del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática, así como las diferencias genéticas entre los hispanos, son factores contribuyentes importantes. ⁴¹

Los afroamericanos y los latinos tienen tasas de respuesta más bajas a la terapia basada en interferón en comparación con los blancos no hispanos. ⁴³⁻⁴⁵ Una menor prevalencia del alelo favorable IL28b C entre los afroamericanos y latinos en comparación con los caucásicos y los asiáticos explica en parte las tasas de respuesta más bajas. ⁵ Las diferencias en los alelos HLA de clase II que influyen en la respuesta inmune del huésped al virus también pueden contribuir a las diferencias raciales en el aclaramiento viral. ^{46,47}

Obesidad

La obesidad, definida como un IMC superior a 30 kg / m² es un factor de riesgo independiente para la progresión de la fibrosis y el desarrollo de la cirrosis. En un estudio, los sujetos sometidos a biopsia hepática se clasificaron como progresores rápidos o no rápidos según una tasa de progresión de la fibrosis de > 0.2 unidades de fibrosis / año. Se demostró que el IMC > 25 predecía una progresión rápida de la fibrosis. ⁴⁸ Se cree que la esteatohepatitis asociada con la obesidad y el aumento de los niveles de insulina circulante son factores contribuyentes responsables de la progresión de la fibrosis en la hepatitis C crónica, independientemente del genotipo. ⁴⁹ La obesidad también es un factor de riesgo para la falta de respuesta a la terapia antiviral independiente de la esteatosis, el genotipo y la presencia de cirrosis. Los individuos obesos tienen una probabilidad 80% menor de respuesta sostenida a la terapia basada en interferón en comparación con los pacientes normales o con sobrepeso. ⁵⁰

Esteatosis

La esteatosis hepática es un hallazgo común entre la población general que oscila entre el 10 y el 24%. Al utilizar la presencia de grasa en el ultrasonido como un sustituto de la esteatosis, la prevalencia de esteatosis fue del 21% en el estudio NHANES-3 de la población estadounidense no institucionalizada. ⁵¹ La prevalencia de esteatosis es aproximadamente 2 a 3 veces más común en personas con hepatitis C crónica, que varía de 42 a 70%. ⁵²⁻⁵⁶ La etiología de la esteatosis en pacientes con hepatitis C es multifactorial debido a trastornos metabólicos en el huésped debido a la obesidad, pero también debido a la infección del VHC en sí. Se ha sugerido que la esteatosis hepática promueve el desarrollo de la fibrosis y acelera la progresión a cirrosis, aumenta el riesgo de CHC y disminuye la respuesta a la terapia basada en interferón. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) representa una forma más avanzada de esteatosis y se ha asociado con enfermedad hepática progresiva y cirrosis. Por lo tanto, la NASH coexistente y la hepatitis C crónica pueden dar como resultado una progresión más rápida de la enfermedad hepática. Dadas estas consecuencias adversas de la esteatosis y la NASH, los pacientes con hepatitis C deben tratar de mantener un peso corporal ideal.

Resistencia a la insulina / Diabetes

La diabetes mellitus es una comorbilidad común en sujetos con hepatitis C crónica que varía entre el 24 y el 62%. ^{57,58} El desarrollo de resistencia a la insulina (IR) / diabetes en pacientes con hepatitis C crónica es complejo y parece estar relacionado con la presencia del síndrome metabólico, así como con el resultado de la infección viral, que pueden llevar de forma independiente al desarrollo de la cirrosis. Dos metanálisis han sugerido una fuerte asociación entre la hepatitis C crónica y el desarrollo de resistencia a la insulina. ^{59,60} Sin embargo, algunos estudios no han encontrado asociación entre la

hepatitis C crónica y la prediabetes o la diabetes. Más bien se encontró una asociación con niveles elevados de ALT y gamma glutamil transpeptidasa, lo que sugiere que la inflamación per se puede conducir a IR y diabetes. ⁶¹ Curiosamente, la erradicación del VHC se ha asociado con una mejoría e incluso una reversión de la resistencia a la insulina ⁶²⁻⁶⁴ y la diabetes. ^{sesenta y cinco}

La resistencia a la insulina y la diabetes se asocian con una fibrosis de progresión más rápida, un mayor riesgo de cirrosis y sus complicaciones, como el CHC y una menor respuesta al tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica. En un estudio de pacientes con cirrosis, la presencia de diabetes fue un factor de riesgo independiente para Descompensación, trasplante hepático y muerte. Un estudio poblacional de Taiwán informó que la diabetes de inicio reciente era un factor predictivo independiente de cirrosis y descompensación hepática. Estos hallazgos sugieren pero no prueban que un mejor control de la diabetes o la resistencia a la insulina podría conducir a mejores resultados entre los pacientes con hepatitis C crónica, incluidos aquellos con cirrosis.

Genética

Aunque varios factores ambientales, virales y del hospedador se han relacionado con el resultado de CHC, no explican completamente el resultado variable de la enfermedad. Una fuerte respuesta inmune del huésped contra el VHC favorece la eliminación viral. Por lo tanto, la variabilidad en los genes involucrados en la respuesta inmune puede contribuir al aclaramiento viral. En un estudio histórico, se demostró que un polimorfismo genético cerca del gen IL28B, que codifica el interferón-lambda-3 (IFN-lambda-3), está fuertemente asociado con la respuesta al tratamiento con interferón y el aclaramiento espontáneo del VHC. ⁵ El alelo C de rs 12979860 y el alelo G de rs8099917 se asociaron con un cambio de casi el doble en el aclaramiento del VHC relacionado con el tratamiento en comparación con el alelo T en ambos loci. ⁵ Esta observación fue cierta para individuos de ascendencia europea y africana. En otro estudio de 1,015 sujetos con infección crónica y 347 que eliminaron la infección espontáneamente, el alelo menor (G) del SNP en la posición rs8099917 se asoció con una progresión de más de 2 veces a una infección crónica por VHC. ⁶⁶ También se demostró que el genotipo IL28B CC está asociado con mayor necroinflamación hepática, mayor ALT y peores resultados clínicos en sujetos con hepatitis C crónica. ⁶⁷ Otros factores genéticos también desempeñan un papel en el resultado de la infección por VHC, pero están más allá del alcance de este revisión.

Niveles de ALT

En estudios de población, el aumento de los niveles de ALT se asoció con un aumento progresivo de la muerte por todas las causas y, en particular, la muerte relacionada con el hígado. ⁶⁸ Los niveles de ALT persistentemente normales se encuentran en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes con hepatitis crónica. ^{69, 70} Los sujetos con niveles de ALT persistentemente normales tienen más probabilidades de tener fibrosis hepática leve en la biopsia de hígado. En una revisión de 23 estudios con más de 1,100 sujetos, el 80% de los sujetos con un nivel normal de ALT tenía fibrosis leve, mientras que solo el 20% tenía fibrosis avanzada. ⁷¹ Además, los sujetos con niveles normales de ALT progresan a un ritmo mucho más lento en comparación con aquellos con niveles elevados de ALT. ⁷²⁻⁷⁵

En los estudios de biopsia de corte transversal, la ALT sérica no fue predictiva de la gravedad de la fibrosis. Sin embargo, en las biopsias de hígado pareadas, los niveles elevados de ALT se asociaron con la progresión de la fibrosis. ^{11-13, 14} La ALT sérica no predijo el desarrollo de resultados clínicos, sin embargo, la proporción AST / ALT fue predictiva. ⁷⁶ Los pacientes con niveles elevados de ALT en suero también tienen un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. En un gran estudio taiwanés, el riesgo acumulado de CHC fue de 1.7% para niveles de ALT ≤ 15 U / L y aumentó a niveles de 4.2% entre 15-45 U / L y a 13.8% para niveles de ALT ≥ 45 U / L. ⁷⁷ Por lo tanto, el monitoreo de los niveles de ALT es útil en el manejo de la hepatitis C crónica.

Ejercicio

Se sabe que la pérdida de peso y el ejercicio causan una reducción de la esteatosis, la obesidad, la diabetes y la resistencia a la insulina, lo que conduce a una mejora en los niveles séricos de ALT y fibrosis, a pesar de la persistencia del ARN del VHC. Los beneficios potenciales del ejercicio en pacientes con hepatitis C crónica se mostraron en un estudio de 16 pacientes obesos con hepatitis C crónica. La intervención dietética y el aumento del ejercicio se asociaron con una reducción del IMC, una mejor sensibilidad a la insulina y niveles séricos de ALT y AST, lo que sugiere que la intervención con ejercicios puede mejorar el estado hepático y metabólico en los CHC obesos resistentes a la insulina. ⁷⁸ La intensidad y el tipo de ejercicio pueden ser importantes para obtener los efectos beneficiosos. Se demostró que el entrenamiento con ejercicios aeróbicos de alta intensidad mejora las enzimas hepáticas y también el bienestar psicológico en pacientes con hepatitis C crónica. También se ha demostrado que el ejercicio aeróbico mejora el bienestar psicológico y la calidad de vida en pacientes con sobrepeso y obesos con CHC. ^{79, 80} Por lo tanto, recomendar el ejercicio debe ser un componente importante en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Factores Virales

Nivel de ARN del VHC

A diferencia de la infección por VIH, hay poca evidencia que respalde la idea de que la carga viral del VHC afecta el resultado de la hepatitis C crónica. La carga viral observada en personas con hepatitis C crónica generalmente varía de 10^4 a 10^8 copias / ml con un nivel promedio de ARN del VHC de aproximadamente 10^6 copias / mL.⁸¹ Los niveles de ARN-VHC tienden a permanecer relativamente estables cuando se realizaron determinaciones en serie a lo largo del tiempo y rara vez fluctúan por encima o por debajo de 1 log de la línea de base. La carga viral del VHC no difiere entre los genotipos virales.⁸² La mayoría de los estudios no han mostrado una correlación entre el nivel de ARN del VHC y el resultado histológico.⁸³⁻⁸⁵ Por lo tanto, no hay ninguna función para evaluar en serie la carga viral en un paciente. La carga viral predice la respuesta al tratamiento, ya que una carga viral más baja se asocia con tasas de respuesta más altas.

Cuasiespecie de HCV / Genotipo

La VHC polimerasa carece de capacidad de lectura de prueba, como resultado se introducen muchos errores durante la replicación. En consecuencia, el virus circula como un enjambre viral o quasiespecies. Se observó que la quasiespecie viral afecta el aclaramiento viral espontáneo.⁸⁶ La menor diversidad genética de la región de la envoltura se asoció con una mayor tasa de eliminación espontánea.

Se han identificado seis genotipos principales en función de una secuencia de divergencia del 30% entre los aislados. Los genotipos de VHC tienen una distribución geográfica, siendo el genotipo 1 el más común en todo el mundo, representando el 46% de todos los casos de VHC, aproximadamente un tercio de los cuales se encuentran en el este de Asia. El genotipo 3 es el siguiente más prevalente a nivel mundial, el 30%. Los genotipos 2, 4 y 6 son responsables de un total del 23% de todos los casos y los casos restantes se componen del genotipo 5.⁸⁶ La asociación entre el genotipo del VHC y la progresión de la enfermedad no está muy clara. Un metanálisis de 16 estudios sugirió que el genotipo 3 del VHC se asoció con una progresión acelerada de la fibrosis en estudios de biopsia única pero no en estudios de biopsia pareada.⁸⁷ Es posible que la esteatosis asociada con el genotipo 3, un predictor independiente de la progresión de la fibrosis, pueda ser la causa de la progresión de la fibrosis en lugar del propio genotipo 3 del VHC. La utilidad clínica más importante del genotipo del VHC es como un predictor de respuesta a la terapia. El desarrollo de regímenes de VHC con actividad pangénotípica puede impedir la necesidad de genotipificación por completo.

Coinfección con el VHB

El virus de la hepatitis C comparte rutas de transmisión similares a las del VHB, por lo que la coinfección con estos virus no es infrecuente. La prevalencia de coinfección VHB / VHC es de aproximadamente 2 a 10%, pero existe una variación geográfica significativa.⁸⁸⁻⁹⁵ Resulta interesante que la mayoría de los estudios de sujetos coinfectados con VHB-VHC muestran que generalmente solo predomina un solo virus, pero cuál fue impredecible.^{96, 97} Varios estudios han demostrado que los pacientes coinfectados tienen un riesgo sustancialmente mayor de cirrosis, CHC y mortalidad general en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. En un gran estudio de cohorte de EE. UU., Se observó un riesgo significativamente mayor de cirrosis (~ 89% de aumento), HCC (~ 112% de aumento) y muerte (~ 62% de aumento) en pacientes coinfectados con VHB / VHC que eran positivos para el ADN del VHB cuando en comparación con los pacientes mono infectados, mientras que la ausencia de replicación del VHB se asoció con un curso clínico similar al de los pacientes mono infectados con VHC.⁹⁸ Por lo tanto, los pacientes con coinfección por VHB y VHC requieren una estrecha vigilancia para el desarrollo de cirrosis y pueden justificar un examen de CHC más intensivo.

Coinfección con VIH

CV y VIH comparten rutas de transmisión similares. La carga total de la coinfección por VIH / VHC se estima en 4 a 5 millones de personas en todo el mundo.⁹⁹ La prevalencia del VIH / VHC varía geográficamente y por el modo de transmisión. Las tasas más altas se observan en usuarios de drogas inyectables y en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. La infección por VHC no se asocia con una mayor tasa de eventos que definen el SIDA o muertes.¹⁰⁰ Sin embargo, el VIH tiene una serie de consecuencias adversas sobre el resultado de la infección por VHC. Se ha demostrado que el VIH aumenta la tasa de infección crónica por VHC,^{101, 102} para aumentar los niveles de ARN del VHC^{81, 101, 103, 104} y se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis y el desarrollo de la cirrosis. Las tasas de respuesta al tratamiento con interferón también son más bajas entre las personas coinfectadas. Antes de la terapia HAART, la mayoría de las personas coinfectadas murieron por complicaciones de la infección por VIH. Sin embargo, en la era posterior a la TARGA, la enfermedad hepática relacionada con el VHC (principalmente enfermedad hepática en etapa terminal) es una de las principales causas de muerte entre las personas coinfectadas.^{105, 106} Se ha demostrado que el VIH acelera la progresión de la fibrosis en personas con hepatitis C crónica, incluidas aquellas con niveles de ALT persistentemente normales.^{107, 108} Aproximadamente, un tercio de las personas con coinfección por VIH-VHC progresan a cirrosis durante un período de 20 años y aproximadamente el 50% progresará a cirrosis durante un período de 30 años, en comparación con el 25% durante un período de 25 a 30 años entre los sujetos mono-infectados.¹⁰⁹

Factores medioambientales

Alcohol

Hay datos limitados sobre la prevalencia del consumo de alcohol entre las personas con hepatitis C crónica. Un gran metaanálisis de 111 estudios que incluyó 33,121 sujetos, realizado para examinar la progresión de la fibrosis, informó que el 19% de los sujetos consumió alcohol con un rango de 20 g / Día a 80 g / día. ¹¹⁰ La prevalencia de la hepatitis C crónica parece ser 5 a 10 veces mayor entre las personas con antecedentes de abuso de alcohol. Se sabe que el consumo de alcohol afecta negativamente el resultado de la infección por VHC: se ha asociado con una progresión más rápida de la fibrosis hepática, una mayor frecuencia de cirrosis y un aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular. Los sujetos con VHC que abusan del alcohol tienen una supervivencia reducida en comparación con los pacientes con abuso de alcohol o con lesión hepática por VHC solo. El consumo de alcohol puede ser el factor más importante que afecta la progresión de la enfermedad en pacientes con hepatitis C crónica. Seeff et al. han informado que más de dos tercios de las muertes con enfermedad hepática en etapa terminal secundaria a hepatitis no A, no B ocurrieron en pacientes alcohólicos. ⁴

Se ha demostrado que una ingesta de alcohol entre 30 y 80 g / día causa progresión de la enfermedad hepática. ¹¹¹ En un estudio, el estadio de fibrosis promedio fue significativamente mayor y la progresión de la fibrosis fue mayor en pacientes cuyo consumo diario de alcohol fue de 50 go más que en aquellos que consumieron menos de 50 g, independientemente de la edad o la duración de la infección. ¹⁹ Un gran metaanálisis realizado para explorar la relación entre la enfermedad hepática avanzada y el consumo de alcohol, teniendo en cuenta las diferentes definiciones de consumo excesivo de alcohol en muchos estudios, incluidos más de 15,000 pacientes con infección por VHC, demostró que la ingesta abundante entre 210 y 560 g / semana se asoció con un aumento de 2,3 veces el riesgo de cirrosis. ¹¹² También se demostró que incluso el consumo moderado de alcohol, tan bajo como 31 a 50 g / día en hombres y 21 a 50 g / día en mujeres, podría empeorar la actividad histológica y la fibrosis en pacientes infectados por el VHC. ¹¹³ El mecanismo por el cual el alcohol causa la progresión de la enfermedad no está muy claro. Se han propuesto la disfunción inmune, el aumento de la replicación viral, la aparición de especies de la quasis del VHC, la apoptosis, la esteatosis y la sobrecarga de hierro. ¹¹³ Actualmente, no hay pruebas suficientes para determinar una cantidad "segura" de consumo de alcohol. Por lo tanto, a pesar de los efectos cardiovasculares beneficiosos del consumo ligero de alcohol (10-20 g / día), dada la incertidumbre sobre los efectos de esta cantidad de alcohol en la progresión de la enfermedad hepática, se debe informar a los pacientes sobre los efectos adversos del alcohol en el resultado de la enfermedad crónica. hepatitis C y aconseja abstenerse de consumir alcohol.

Tabaco

Si fumar tiene algún efecto en el resultado de la hepatitis C crónica es incierto. Se demostró que fumar > 15 paquetes por año era un factor predictivo independiente de fibrosis hepática, pero esta asociación se perdió cuando se controló la actividad de la enfermedad en un análisis multivariado. ¹¹⁴ El consumo de tabaco superior a 15 cig / día se asoció con una actividad histológica más grave en pacientes con hepatitis C crónica. En un estudio, la proporción de pacientes con actividad moderada y marcada (Metavir A2-A3) aumentó gradualmente del 62% en pacientes que no fumó al 82% en pacientes que fumaron más de 15 cigarrillos / día 6 meses antes de la biopsia. ¹¹⁵ Se piensa que la liberación de citocinas proinflamatorias, la peroxidación lipídica, el estrés oxidativo, la esteatosis y la sobrecarga de hierro de la policitemia secundaria son los mecanismos por los cuales el fumar causa la progresión de la enfermedad hepática. ¹¹⁶ También se sabe que el consumo de tabaco contribuye de manera independiente al desarrollo de CHC. De hecho, el alcohol, el tabaquismo y la obesidad actúan de forma sinérgica en el desarrollo del CHC. ¹¹⁷ Aunque la evidencia para fumar sobre el resultado de la infección por VHC es débil, se debe recomendar a los pacientes con hepatitis C crónica que no fumen.

Canabis

Hay pruebas tanto clínicas como experimentales que indican que el consumo diario de cannabis es un cofactor que modula la progresión de la enfermedad en pacientes con hepatitis C crónica. Varios estudios han informado una fuerte asociación entre el consumo de cannabis y la fibrosis significativa (\geq Metavir F3). En un estudio de Francia, se estudiaron 270 pacientes consecutivos con hepatitis C crónica que se sometieron a biopsia hepática. La categorización del consumo de cannabis como ninguno, ocasional o diario, el uso diario de cannabis se asoció con fibrosis grave en la biopsia y una tasa más rápida de progresión de la fibrosis. ¹¹⁸ El CB₁ receptor se expresa ampliamente en el hígado humano y su regulación está asociada con esteatosis y fibrosis avanzada. ¹¹⁸⁻¹²⁰ Además, el consumo diario de cannabis y el consumo moderado a intenso de alcohol tienen efectos aditivos en la progresión de la fibrosis. ¹²⁰ Por lo tanto, los pacientes con hepatitis C crónica deben abstenerse del uso de cannabis.

Cafeína

Múltiples estudios epidemiológicos de diferentes regiones geográficas han reportado una asociación entre el consumo diario de cafeína y un menor riesgo de un nivel elevado de ALT en personas sin enfermedad hepática o con alto riesgo de enfermedad hepática. ¹²¹⁻¹²³ El consumo de café también se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad hepática avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular en pacientes con enfermedad hepática crónica. En un estudio, se pidió a 177 pacientes programados para que se sometieran a una biopsia de hígado para completar un cuestionario detallado de cafeína

en tres ocasiones durante un período de 6 meses. La ingesta de cafeína se correlacionó con la gravedad de la enfermedad hepática. Un consumo diario de cafeína > 308 (equivalente a 2.25 tazas / día) se asoció con fibrosis hepática menos grave.¹²⁴ Curiosamente, la cafeína de otras fuentes, como el té o las bebidas con cafeína, no se asoció con el estadio de la fibrosis hepática.¹²⁴ Aunque la evidencia de los efectos protectores del café / cafeína en la enfermedad hepática está creciendo, no se han realizado ensayos prospectivos sobre el uso de cafeína / café para mejorar la enfermedad hepática. Además, dado que la cantidad de cafeína varía considerablemente de una taza a otra de café, se desconoce la cantidad de cafeína necesaria para un efecto beneficioso. Hasta que no se obtengan más datos, no podemos recomendar que los pacientes con hepatitis C crónica consuman cafeína / café en exceso.

Herbarios

En los Estados Unidos, la silimarina (un extracto de cardo mariano) es el producto herbal más popular utilizado por las personas con enfermedad hepática. El ensayo HALT-C examinó la frecuencia y los efectos potenciales de los suplementos herbales en una gran cohorte de pacientes con hepatitis C crónica avanzada. Se descubrió que la silimarina es el suplemento herbal más utilizado. La silimarina no tuvo un efecto beneficioso sobre los niveles de ALT o ARN del VHC, pero los usuarios informaron menos síntomas leves de enfermedad hepática y una mejor calidad de vida en general. Los usuarios de silimarina tenían niveles de ALT y HCV similares a los de los no usuarios.¹²⁵ Un análisis adicional del conjunto de datos del ensayo HALT-C demostró que el uso de silimarina se asoció con una progresión reducida a la cirrosis, pero no tuvo impacto en los resultados clínicos.¹²⁶ La silimarina también se evaluó en un ensayo controlado aleatorio para mejorar la actividad de la enfermedad mediante el uso de ALT en suero como un sustituto en sujetos que previamente habían fallado la terapia con interferón. Las dosis de silimarina superiores a lo habitual no tuvieron ningún beneficio en la reducción de los niveles séricos de ALT en personas que no respondieron a la terapia previa con interferón y su uso no puede recomendarse en esta población.¹²⁷ Otro compuesto a base de hierbas, la glicirricina utilizada en Japón se informó que reduce los niveles de ALT y también previene la carcinogénesis.¹²⁸ Actualmente, hay poca evidencia para apoyar el uso de hierbas para mejorar el resultado de la hepatitis C crónica.

Conclusión

En conclusión, la historia natural del virus de la hepatitis C está influenciada por una amplia variedad de factores ambientales, virales y del huésped. Los médicos deben tratar de identificar estos factores para estratificar el riesgo de los pacientes. Además, se debe aconsejar a los pacientes que mejoren los modificables para limitar la progresión de la enfermedad.

En

Puntos clave

- La incidencia de la hepatitis C crónica está disminuyendo en los Estados Unidos, pero se prevé que las tasas de cirrosis y carcinoma hepatocelular aumenten en la próxima década.
- Aproximadamente el 20-25% de los sujetos con hepatitis C crónica progresarán a cirrosis en un período de 25 a 30 años.
- El resultado de la hepatitis C crónica es muy variable y está influenciado por muchos factores ambientales, virales y del hospedador, muchos de los cuales no pueden modificarse.

Expresiones de gratitud

Apoyo financiero: este trabajo fue apoyado por el Programa Intramural del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y del Riñón, Institutos Nacionales de Salud.

Notas al pie

Revelaciones: Shilpa Lingala y Marc G. Ghany no tienen nada que revelar.

Descargo de responsabilidad del editor: Este es un archivo PDF de un manuscrito no editado que ha sido aceptado para publicación. Como servicio a nuestros clientes, proporcionamos esta primera versión del manuscrito. El manuscrito se someterá a edición, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden descubrir errores que podrían afectar el contenido, y todas las exenciones de responsabilidad legales que se aplican a la revista pertenecen.

Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Mortalidad mundial y regional por 235 causas de muerte en 20 grupos de edad en 1990 y 2010: un análisis sistemático para el Estudio de la carga mundial de la enfermedad 2010. *Lancet*. 2012 15 de diciembre; 380 (9859): 2095–2128. [[PubMed](#)]
2. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Envejecimiento de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) en los Estados Unidos: un modelo de cohorte múltiple de la prevalencia del VHC y la progresión de la enfermedad. *Gastroenterología*. 2010 febrero; 138 (2): 513-521. 521 e511-516. [[PubMed](#)]
3. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Infección crónica por el virus de la hepatitis C en los Estados Unidos, Encuesta nacional de examen de salud y nutrición 2003 a 2010. *Anales de medicina interna*. 2014 4 de marzo; 160 (5): 293–300. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
4. Seeff LB. La historia natural de la infección crónica por el virus de la hepatitis C Clínicas en enfermedad hepática. *Noviembre de 1997*; 1 (3): 587-602. [[PubMed](#)]
5. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. La variación genética en IL28B predice el aclaramiento viral inducido por el tratamiento de la hepatitis C. *Naturaleza*. 2009 17 de septiembre; 461(7262): 399–401. [[PubMed](#)]
6. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Asociación del genoma de IL28B con respuesta al tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina para la hepatitis C crónica. *Genética natural*. 2009 oct; 41 (10): 1105–1109. [[PubMed](#)]
7. Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, et al. Una variante corriente arriba de IFNL3 (IL28B) que crea un nuevo gen de interferón, IFNL4, se asocia con la eliminación deficiente del virus de la hepatitis C. *Genética de la naturaleza*. 2013 febrero; 45 (2): 164–171. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
8. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. El resultado de la hepatitis C aguda predicho por la evolución de la cuasiespecie viral. *Ciencia*. 2000 14 de abril; 288 (5464): 339–344. [[PubMed](#)]
9. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimación de la progresión a la cirrosis en la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Hepatología*. 2001 oct; 34 (4 Pt 1): 809–816. [[PubMed](#)]
10. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. Evolución patológica a largo plazo de la hepatitis C crónica. *Hepatología*. Junio de 1996; 23 (6): 1334-1340. [[PubMed](#)]
11. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progresión de la fibrosis en la hepatitis C crónica. *Gastroenterología*. 2003 enero; 124 (1): 97-104. [[PubMed](#)]
12. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Valor pronóstico de la etapa de fibrosis de Ishak: hallazgos del tratamiento a largo plazo antiviral de la hepatitis C contra el ensayo de cirrosis. *Hepatología*. 2010 febrero; 51 (2): 585–594. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
13. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegno L, Alberti A. Progresión de la fibrosis en hepatitis C inicialmente crónica leve. *Diario de hepatitis viral*. 2006 mayo; 13 (5): 297–302. [[PubMed](#)]
14. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis y progresión de la enfermedad en la hepatitis C. *Hepatología*. 2002 nov; 36 (5 Suppl 1): S47–56. [[PubMed](#)]
15. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC, Trent Hepatitis CSG. Progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C: un estudio prospectivo de biopsia hepática. *Intestino*. 2004 Mar; 53 (3): 451-455. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
16. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbilidad y mortalidad en la cirrosis compensada tipo C: un estudio retrospectivo de seguimiento de 384 pacientes. *Gastroenterología*. Febrero de 1997; 112 (2): 463–472. [[PubMed](#)]
17. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Tratamiento prolongado de la hepatitis C crónica avanzada con peginterferón en dosis bajas. *El diario Nueva Inglaterra de medicina*. 2008 4 de diciembre; 359 (23): 2429–2441. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
18. Planas R, Ballesté B, Álvarez MA, et al. Historia natural de la cirrosis relacionada con el virus de la hepatitis C descompensada. Un estudio de 200 pacientes. *Revista de hepatología*. 2004 mayo; 40 (5): 823-830. [[PubMed](#)]
19. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Historia natural de la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica. Los grupos OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR y DOSVIRC. *Lanceta*. 1997 22 de marzo; 349 (9055): 825–832. [[PubMed](#)]
20. Minola E, Prati D, Suter F, et al. La edad de la infección afecta el resultado a largo plazo de la hepatitis C crónica asociada a la transfusión. *Sangre*. 2002 15 de junio; 99 (12): 4588-4591. [[PubMed](#)]

21. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trepo C. Progresión a cirrosis en pacientes con hepatitis C: un proceso dependiente de la edad. *Liver international: revista oficial de la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado*. 2007 abril; 27 (3): 335–339. [[PubMed](#)]
22. Wright M, Goldin R, Fabre A, y col. Medición y determinantes de la historia natural de la fibrosis hepática en la infección por el virus de la hepatitis C: un estudio transversal y longitudinal. *Intestino*. 2003 abril; 52 (4): 574–579. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
23. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, y col. Mayor prevalencia de CHC y cirrosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterología*. 2011 abril; 140 (4): 1182-1188. e1181. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
24. Bakr I, Rekacewicz C, El Hosseiny M, et al. Mayor eliminación de la infección por el virus de la hepatitis C en mujeres en comparación con los hombres. *Intestino*. 2006 agosto; 55 (8): 1183-1187. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
25. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, et al. Hepatitis C aguda en una cohorte contemporánea de EE. UU. : modos de adquisición y factores que influyen en el aclaramiento viral. *El diario de las enfermedades infecciosas*. 2007 15 de noviembre; 196 (10): 1474-1482. [[PubMed](#)]
26. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalencia, factores de riesgo y distribución del genotipo de la infección por el virus de la hepatitis C en la población general: una encuesta comunitaria en el sur de Italia. *Hepatología*. 1997 oct; 26 (4): 1006-1011. [[PubMed](#)]
27. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Evaluación prospectiva de la infección del virus de la hepatitis C en fase aguda adquirida en la comunidad. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*. 2005 1 de abril; 40(7): 951–958. [[PubMed](#)]
28. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en los Estados Unidos, 1988 a 1994. *The New England journal of medicine*. 1999 19 de agosto; 341 (8): 556–562. [[PubMed](#)]
29. van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, et al. Sexo femenino e IL28B, una sinergia para el aclaramiento viral espontáneo en seroconvertidores del virus de la hepatitis C (VHC) de una cohorte comunitaria. *Más uno*. 2011; 6 (11): e27555. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
30. Página K, Hahn JA, Evans J, et al. Infección aguda por el virus de la hepatitis C en usuarios de drogas inyectables en adultos jóvenes: un estudio prospectivo de infección, resolución y reinfección incidentes. *El diario de las enfermedades infecciosas*. 2009 15 de octubre; 200 (8): 1216-1226. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
31. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, et al. Los efectos del sexo femenino, el genotipo viral y el genotipo IL28B en el aclaramiento espontáneo de la infección aguda por el virus de la hepatitis C. *Hepatología*. 2014 enero; 59 (1): 109-120. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
32. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. El curso de la viremia de la hepatitis C en receptores de transfusión antes de la disponibilidad de terapia antiviral. *Diario de la hepatitis viral*. 2008 febrero; 15 (2): 120-128. [[PubMed](#)]
33. White DL, Tavakoli-Tabasi S, Kuzniarek J, Pascua R, Ramsey DJ, El-Serag HB. La testosterona sérica más alta se asocia con un mayor riesgo de enfermedad hepática avanzada relacionada con la hepatitis C en los hombres. *Hepatología*. 2012 Mar; 55 (3): 759–768. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
34. White DL, Liu Y, Garcia J, et al. Los polimorfismos del gen de la vía de la hormona sexual están asociados con el riesgo de enfermedad hepática relacionada con la hepatitis C avanzada en los hombres. *Revista internacional de epidemiología molecular y genética*. 2014; 5 (3): 164–176. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
35. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progresión de la fibrosis hepática en mujeres infectadas con hepatitis C: beneficio a largo plazo de la exposición al estrógeno. *Hepatología*. 2004 diciembre; 40 (6): 1426-1433. [[PubMed](#)]
36. La infección por Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C en los afroamericanos: su historia natural y su progresión histológica. *La revista estadounidense de gastroenterología*. 2002 Mar; 97 (3): 700–706. [[PubMed](#)]
37. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. Una comparación del espectro del virus de la hepatitis C crónica entre los caucásicos y los afroamericanos. *Gastroenterología clínica y hepatología: el diario oficial de práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología*. 2004 junio; 2 (6): 469–473. [[PubMed](#)]
38. Crosse K, Umeadi OG, Anania FA, et al. Diferencias raciales en la inflamación del hígado y la fibrosis relacionada con la hepatitis C crónica. *Gastroenterología clínica y hepatología: el diario oficial de práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología*. 2004 junio; 2 (6): 463–468. [[PubMed](#)]
39. El-Serag HB. Carcinoma hepatocelular y hepatitis C en los Estados Unidos. *Hepatología*. 2002 nov; 36 (5 supl. 1): S74–83. [[PubMed](#)]

40. Bonacini M, Groshen MD, Yu MC, Govindarajan S, Lindsay KL. Hepatitis C crónica en pacientes de minorías étnicas evaluados en el condado de Los Ángeles. La revista estadounidense de gastroenterología. 2001 agosto; 96 (8): 2438–2441. [[PubMed](#)]
41. Rodríguez-Torres M. Latinos y hepatitis C crónica: una población singular. Gastroenterología clínica y hepatología: el diario oficial de práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología. 2008 mayo; 6 (5): 484–490. [[PubMed](#)]
42. El-Serag HB, Kramer J, Duan Z, Kanwal F. Diferencias raciales en la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular en veteranos infectados por el VHC. La revista estadounidense de gastroenterología. 2014 sep; 109 (9): 1427-1435. [[PubMed](#)]
43. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, et al. Tratamiento con peginterferón y ribavirina en pacientes afroamericanos y caucásicos con hepatitis C genotipo 1. Gastroenterología. 2006 agosto; 131 (2): 470–477. [[PubMed](#)]
44. Muir AJ, Hu KQ, Gordon SC, et al. Tratamiento de la hepatitis C entre grupos raciales y étnicos en el ensayo IDEAL. Diario de la hepatitis viral. 2011 abril; 18 (4): e134–143. [[PubMed](#)]
45. Rodríguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, et al. Peginterferón alfa-2a y ribavirina en blancos latinos y no latinos con hepatitis C. The New England journal of medicine. 2009 15 de enero; 360 (3): 257–267. [[PubMed](#)]
46. Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, et al. Diferencias raciales en las asociaciones de HLA de clase II con los resultados del virus de la hepatitis C. El diario de las enfermedades infecciosas. 2001 1 de julio; 184 (1): 16-21. [[PubMed](#)]
47. Sugimoto K, Stadanlick J, Ikeda F, et al. Influencia de la etnicidad en el resultado de la infección por el virus de la hepatitis C y la respuesta inmune celular. Hepatología. 2003 Mar; 37(3): 590–599. [[PubMed](#)]
48. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribución de la obesidad a la progresión de la fibrosis relacionada con la hepatitis C. La revista estadounidense de gastroenterología. 2002 sep; 97 (9): 2408–2414. [[PubMed](#)]
49. Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, et al. En los pacientes con sobrepeso con hepatitis C crónica, la insulina circulante se asocia con fibrosis hepática: implicaciones para la terapia. Revista de hepatología. Diciembre de 2003; 39 (6): 1042-1048. [[PubMed](#)]
50. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. El índice de masa corporal alto es un factor de riesgo independiente para la no respuesta al tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica. Hepatología. 2003 sep; 38 (3): 639–644. [[PubMed](#)]
51. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en los Estados Unidos: la tercera encuesta nacional de exámenes de salud y nutrición, 1988–1994. Revista estadounidense de epidemiología. 2013 1 de julio; 178 (1): 38-45. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
52. Hourigan LF, GA Macdonald, Purdie D, et al. La fibrosis en la hepatitis C crónica se correlaciona significativamente con el índice de masa corporal y la esteatosis. Hepatología. 1999 abril; 29 (4): 1215-1219. [[PubMed](#)]
53. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. La esteatosis acelera la progresión del daño hepático en pacientes con hepatitis C crónica y se relaciona con el genotipo específico del VHC y la obesidad visceral. Hepatología. 2001 junio; 33 (6): 1358-1364. [[PubMed](#)]
54. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Esteatosis en la hepatitis C crónica: contribuciones relativas de la obesidad, la diabetes mellitus y el alcohol. Hepatología. 2002 sep; 36 (3): 729-736. [[PubMed](#)]
55. Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, et al. Esteatosis y progresión de la fibrosis en pacientes no tratados con infección crónica por hepatitis C. Hepatología. 2006 abril; 43 (4): 780-787. [[PubMed](#)]
56. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relación entre la esteatosis, la inflamación y la fibrosis en la hepatitis C crónica: un metanálisis de los datos de pacientes individuales. Gastroenterología. 2006 mayo; 130 (6): 1636-1642. [[PubMed](#)]
57. Grimbirt S, Valensi P, Levy-Marchal C, et al. Alta prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con hepatitis C crónica. Un estudio de casos y controles. Gastroenterologie clinique et biologique. 1996; 20 (6–7): 544–548. [[PubMed](#)]
58. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en personas con infección por el virus de la hepatitis C en los Estados Unidos. Anales de la medicina interna. 2000 17 de octubre; 133 (8): 592–599. [[PubMed](#)]
59. DL blanco, Ratziu V, El-Serag HB. Infección por hepatitis C y riesgo de diabetes: una revisión sistemática y metaanálisis. Revista de hepatología. 2008 nov; 49 (5): 831-844. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
60. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relación entre la infección por el virus de la hepatitis C y la diabetes mellitus tipo 2: metaanálisis. Mundo J Gastroenterol. 2012 14 de abril; 18 (14): 1642-1651. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
61. Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, Everhart JE. Relación de la infección por el virus de la hepatitis C con diabetes en la población estadounidense. Hepatología. 2014 oct; 60 (4): 1139-1149. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

62. Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. La eliminación del VHC mediante la terapia de combinación de interferón alfa-2a pegilado y ribavirina mejora la resistencia a la insulina. *Hígado de tripa*. Junio 2009; 3 (2): 108-115. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
63. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, et al. Reducción de la resistencia a la insulina con la eliminación efectiva de la infección por hepatitis C: resultados del ensayo HALT-C. *Gastroenterología clínica y hepatología: el diario oficial de práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología*. 2010 mayo; 8 (5): 458–462. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
64. Butt AA, Umbleja T, Andersen JW, Sherman KE, Chung RT. Impacto del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en los perfiles lipídicos y la resistencia a la insulina en personas infectadas por el virus de la hepatitis C / VIH: el estudio A5178 del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*. 2012 sep; 55 (5): 631–638. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
65. Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, et al. Efecto de la respuesta virológica sostenida al tratamiento sobre la incidencia de valores anormales de glucosa en la hepatitis C crónica. *Diario de hepatología*. 2008 mayo; 48 (5): 721–727. [[PubMed](#)]
66. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. La variación genética en IL28B está asociada con la hepatitis C crónica y el fracaso del tratamiento: un estudio de asociación de genoma completo. *Gastroenterología*. 2010 abril; 138 (4): 1338-1345. 1345 e1331–1337. [[PubMed](#)]
67. Noureddin M, Wright EC, Alter HJ, et al. Asociación del genotipo IL28B con la progresión de la fibrosis y los resultados clínicos en pacientes con hepatitis C crónica: un análisis longitudinal. *Hepatología*. 2013 nov; 58 (5): 1548-1557. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
68. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Concentración de aminotransferasa sérica normal y riesgo de mortalidad por enfermedades hepáticas: estudio prospectivo de cohorte. *Bmj*. 2004 24 de abril; 328 (7446): 983. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
69. McOmish F, Chan SW, Dow BC, et al. Detección de tres tipos de virus de la hepatitis C en donantes de sangre: investigación de las diferencias específicas de tipo en la reactividad serológica y la tasa de anomalías de alanina aminotransferasa. *Transfusión*. 1993 enero; 33 (1): 7-13. [[PubMed](#)]
70. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Rutas de infección, viremia y enfermedad hepática en donantes de sangre que tienen infección por el virus de la hepatitis C. *El diario Nueva Inglaterra de medicina*. 1996 27 de junio; 334 (26): 1691-1696. [[PubMed](#)]
71. Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Historia natural de la hepatitis C inicialmente crónica leve. *Enfermedad digestiva y hepática: diario oficial de la Sociedad Italiana de Gastroenterología y la Asociación Italiana para el Estudio del Hígado*. 2004 oct; 36(10): 646–654. [[PubMed](#)]
72. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. Una comparación en la progresión de la fibrosis hepática en la hepatitis C crónica entre la transaminasa persistentemente normal y elevada. *Revista de hepatología*. 2003 abril; 38 (4): 511–517. [[PubMed](#)]
73. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Historia natural de portadores del virus de la hepatitis C con niveles de aminotransferasa persistentemente normales. *Gastroenterología*. Abril de 2000; 118 (4): 760–764. [[PubMed](#)]
74. Nunnari G, Pinzone MR, Cacopardo B. Falta de progresión clínica e histológica de la hepatitis C crónica en individuos con ALT verdadera persistentemente normal: el resultado de un seguimiento de 17 años. *Diario de la hepatitis viral*. 2013 abril; 20 (4): e131-137. [[PubMed](#)]
75. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, et al. Velocidad de progresión lenta de la fibrosis en pacientes con virus de la hepatitis C con actividad de alanina transaminasa persistentemente normal. *Hepatología*. 1998 Mar; 27 (3): 868–872. [[PubMed](#)]
76. Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, et al. Predicción de resultados clínicos e histológicos basados en pruebas de laboratorio estándar en hepatitis C crónica avanzada. *Gastroenterología*. 2010 enero; 138 (1): 136-146. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
77. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Los seromarcadores del virus de la hepatitis C y el riesgo subsiguiente de carcinoma hepatocelular: predictores a largo plazo de un estudio de cohorte basado en la comunidad. *Revista de oncología clínica: revista oficial de la Sociedad Americana de Oncología Clínica*. 2010 20 de octubre; 28 (30): 4587-4593. [[PubMed](#)]
78. Pattullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W, et al. Una intervención de 24 semanas sobre el estilo de vida en la dieta y la actividad física reduce la resistencia a la insulina hepática en personas obesas con hepatitis C crónica. *Liver international: publicación oficial de la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado*. 2013 Mar; 33 (3): 410–419. [[PubMed](#)]

79. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Enzimas hepáticas y respuesta de bienestar psicológico al entrenamiento con ejercicios aeróbicos en pacientes con hepatitis C crónica. *Ciencias de la salud en África*. 2014 junio; 14 (2): 414–419. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
80. McKenna O, Cunningham C, Gissane C, Blake C. Manejo de los síntomas extrahepáticos de la hepatitis C crónica: viabilidad de un ensayo aleatorio controlado de ejercicio. *Revista estadounidense de medicina física y rehabilitación / Asociación de fisiatras académicos*. 2013 junio; 92 (6): 504–512. [[PubMed](#)]
81. Thomas DL, Astemborski J, Vlahov D, et al. Determinantes de la cantidad de ARN del virus de la hepatitis C. *El diario de las enfermedades infecciosas*. 2000 Mar; 181 (3): 844–851. [[PubMed](#)]
82. Yamada M, Kakumu S, Yoshioka K, et al. Los genotipos del virus de la hepatitis C no son responsables del desarrollo de una enfermedad hepática grave. *Enfermedades y ciencias digestivas*. 1994 febrero; 39 (2): 234-239. [[PubMed](#)]
83. Yeo AE, Ghany M, Conry-Cantilena C, et al. Estabilidad del nivel de ARN del VHC y su falta de correlación con la gravedad de la enfermedad en portadores asintomáticos del virus de la hepatitis C crónica. *Diario de la hepatitis viral*. 2001 julio; 8 (4): 256–263. [[PubMed](#)]
84. De Moliner L, Pontisso P, De Salvo GL, Cavalletto L, Chemello L, Alberti A. Niveles de ARN del VHC en suero y hígado en pacientes con hepatitis C crónica: correlación con las características clínicas e histológicas. *Intestino*. 1998 junio; 42 (6): 856-860. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
85. Gervais A, Martinot M, Boyer N, et al. Cuantificación del ARN del virus de la hepatitis C hepática en pacientes con hepatitis C crónica. Relación con la gravedad de la enfermedad, el genotipo viral y la respuesta al tratamiento. *Revista de hepatología*. 2001 sep; 35 (3): 399–405. [[PubMed](#)]
86. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Distribución global y prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C. *Hepatología*. 2015 enero; 61 (1): 77-87. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
87. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. El papel del genotipo 3 del virus de la hepatitis C en la progresión de la fibrosis hepática: una revisión sistemática y un metanálisis. *Diario de la hepatitis viral*. Noviembre 2011; 18 (11): 745-759. [[PubMed](#)]
88. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, et al. Prevalencia e importancia de la viremia de la hepatitis C en la hepatitis B crónica activa. *The American Journal of Gastroenterology*. 1994 agosto; 89 (8): 1147-1151. [[PubMed](#)]
89. Kaur S, Rybicki L, Bacon BR, Gollan JL, Rustgi VK, Carey WD. Características de rendimiento y resultados de un programa de detección a gran escala para la hepatitis viral y factores de riesgo asociados con la exposición a la hepatitis viral B y C: resultados de la Encuesta nacional de detección de hepatitis. *Grupo Nacional de Vigilancia de la Hepatitis. Hepatología*. Noviembre de 1996; 24 (5): 979–986. [[PubMed](#)]
90. Liang TJ, Bodenheimer HC, Jr, Yankee R, et al. Presencia de genomas virales de hepatitis B y C en donantes de sangre de EE. UU. Detectados por amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa. *Revista de virología médica*. 1994 febrero; 42 (2): 151-157. [[PubMed](#)]
91. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C doble infección. *Mundo J Gastroenterol*. 2014 28 de octubre; 20 (40): 14559–14567. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
92. Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Prevalencia y factores predictivos de la coinfección por el virus de la hepatitis B en una cohorte de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C en los Estados Unidos. *Hepatología*. 2013 agosto; 58(2): 538-545. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
93. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, et al. Coinfección del virus de la hepatitis C en pacientes con infección crónica por hepatitis B. *Revista de hepatología*. 1994 agosto; 21 (2): 159-166. [[PubMed](#)]
94. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al. El curso a largo plazo de la hepatitis B crónica. *Hepatología*. Julio de 1999; 30 (1): 257–264. [[PubMed](#)]
95. Fattovich G, Tagger A, Brollo L, et al. Infección por el virus de la hepatitis C en portadores del virus de la hepatitis B crónica. *El diario de las enfermedades infecciosas*. Febrero de 1991; 163 (2): 400–402. [[PubMed](#)]
96. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Características de los pacientes con infección dual por virus de la hepatitis B y C. *Revista de hepatología*. 1998 enero; 28 (1): 27–33. [[PubMed](#)]
97. Fong TL, Di Bisceglie AM, Wagoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. La importancia del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C en pacientes con hepatitis B crónica. *Hepatología*. Julio de 1991; 14 (1): 64–67. [[PubMed](#)]
98. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, y col. Resultados clínicos de la coinfección por el virus de la hepatitis B en una cohorte de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C en los Estados Unidos. *Hepatología*. Diciembre 2014; 60 (6): 1871-1878. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

99. Alter MJ. Epidemiología de la hepatitis viral y la coinfección por VIH. *Revista de hepatología*. 2006; 44 (1 supl.): S6–9. [[PubMed](#)]
100. Hernando V, Pérez Cachafeiro S, Lewden C, et al. Mortalidad por todas las causas y relacionada con el hígado en sujetos VIH positivos en comparación con la población general: diferencias por coinfección por VHC. *Revista de hepatología*. 2012 octubre; 57 (4): 743-751. [[PubMed](#)]
101. Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al. Relación entre el VIH-1 y la carga viral de la hepatitis C en pacientes con hemofilia. *Diario de síndromes de inmunodeficiencia adquirida*. 2001 15 de abril; 26 (5): 466–472. [[PubMed](#)]
102. Messick K, Sanders JC, Goedert JJ, Eyster ME. Aclaramiento viral de la hepatitis C y patrones de reactividad de anticuerpos en personas con hemofilia y otros trastornos hemorrágicos congénitos. *Hemofilia: el diario oficial de la Federación Mundial de Hemofilia*. 2001 nov; 7 (6): 568-574. [[PubMed](#)]
103. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Aumento de los niveles de ARN del virus de la hepatitis C en hemofílicos: relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la enfermedad hepática. Estudio multicéntrico de cohorte de hemofilia. *Sangre*. 1994 15 de agosto; 84 (4): 1020-1023. [[PubMed](#)]
104. Ghany MG, Leisinger C, Lagier R, Sánchez-Pescador R, Lok AS. Efecto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la infección por el virus de la hepatitis C en hemofílicos. *Enfermedades y ciencias digestivas*. Junio de 1996; 41 (6): 1265-1272. [[PubMed](#)]
105. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, et al. Mortalidad relacionada con el hígado en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana entre 1995 y 2003 en la Red Francesa de Grupos de Estudio Conjuntos GERMIVIC (Estudio MORTAVIC 2003) *Revista de hepatitis viral*. 2007 Mar; 14 (3): 183-188. [[PubMed](#)]
106. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Muertes relacionadas con el hígado en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana: el estudio D: A: D. *Archivos de medicina interna*. 2006 agosto 14-28; 166 (15): 1632-1641. [[PubMed](#)]
107. Martin-Carbonero L, de Ledinghen V, Moreno A, et al. Fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica y enzimas hepáticas persistentemente normales: influencia de la infección por VIH. *Diario de la hepatitis viral*. Noviembre 2009; 16 (11): 790–795. [[PubMed](#)]
108. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, et al. Progresión de la hepatitis C crónica a la fibrosis hepática y la cirrosis en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*. 2003 15 de febrero; 36 (4): 491–498. [[PubMed](#)]
109. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C en individuos infectados por el VIH y el impacto del VIH en la era de la terapia antirretroviral altamente activa: un meta-análisis. *SIDA*. 2008 1 de octubre; 22 (15): 1979–1991. [[PubMed](#)]
110. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimación de las tasas de progresión de la fibrosis específica del estadio en la infección crónica por el virus de la hepatitis C: un metanálisis y una metarregresión. *Hepatología*. Agosto 2008; 48 (2): 418–431. [[PubMed](#)]
111. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Mortalidad a largo plazo después de la hepatitis no A, no B asociada a la transfusión. Grupo de estudio del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. *El diario Nueva Inglaterra de medicina*. 1992 31 de diciembre; 327 (27): 1906–1911. [[PubMed](#)]
112. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influencia del alcohol en la progresión de la infección por el virus de la hepatitis C: un metaanálisis. *Gastroenterología clínica y hepatología: el diario oficial de práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología*. 2005 Nov; 3 (11): 1150-1159. [[PubMed](#)]
113. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impacto del consumo moderado de alcohol en la actividad histológica y la fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica y la influencia específica de la esteatosis: un estudio prospectivo. *Farmacología y terapéutica alimentaria*. 2003 abril; 17 (8): 1031-1037. [[PubMed](#)]
114. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Fumar cigarrillos y lesiones hepáticas en pacientes con hepatitis C crónica. *Hepatología*. 2001 julio; 34 (1): 121-125. [[PubMed](#)]
115. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impacto del tabaquismo en las lesiones histológicas del hígado en la hepatitis C crónica. *Gut*. 2003 enero; 52 (1): 126-129. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
116. El Zayadi AR, Selim O, Hamdy H, El-Tawil A, Moustafa H. El consumo excesivo de cigarrillos induce policitemia hipóxica (eritrocitosis) e hiperuricemia en pacientes con hepatitis C crónica con reversión de los síntomas clínicos y parámetros de laboratorio con flebotomía terapéutica. *La revista estadounidense de gastroenterología*. 2002 mayo; 97 (5): 1264-1265. [[PubMed](#)]

117. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. El alcohol, el tabaco y la obesidad son factores de riesgo sinérgicos para el carcinoma hepatocelular. *Revista de hepatología*. Febrero de 2005; 42 (2): 218-224. [[PubMed](#)]
118. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, et al. El consumo diario de cannabis como factor de riesgo para la progresión de la fibrosis en la hepatitis C crónica. *Hepatología*. Julio de 2005; 42 (1): 63–71. [[PubMed](#)]
119. Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, et al. Consumo diario de cannabis: un nuevo factor de riesgo de severidad de la esteatosis en pacientes con hepatitis C crónica. *Gastroenterología*. 2008 febrero; 134 (2): 432–439. [[PubMed](#)]
120. Ishida JH, Peters MG, Jin C, et al. Influencia del consumo de cannabis en la gravedad de la enfermedad de la hepatitis C. *Gastroenterología clínica y hepatología: el diario oficial de práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología*. 2008 enero; 6 (1): 69–75. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
121. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, Ambrosio GB. Efectos inesperados del consumo de café sobre las enzimas hepáticas. *Revista europea de epidemiología*. 1993 mayo; 9 (3): 293–297. [[PubMed](#)]
122. Honjo S, Kono S, Coleman MP, et al. Consumo de café y aminotransferasas séricas en varones japoneses de mediana edad. *Revista de epidemiología clínica*. 2001 agosto; 54 (8): 823-829. [[PubMed](#)]
123. Ruhl CE, Everhart JE. El consumo de café y cafeína reduce el riesgo de un aumento de la actividad de la alanina aminotransferasa en suero en los Estados Unidos. *Gastroenterología*. 2005 enero; 128 (1): 24–32. [[PubMed](#)]
124. Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. El aumento del consumo de cafeína se asocia con una reducción de la fibrosis hepática. *Hepatología*. 2010 enero; 51 (1): 201-209. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
125. Seeff LB, Curto TM, Szabo G, et al. Uso de productos a base de hierbas por parte de personas inscritas en el ensayo Antiviral para el tratamiento a largo plazo contra la cirrosis (HALTC). *Hepatología*. 2008 febrero; 47 (2): 605–612. [[PubMed](#)]
126. Freedman ND, Curto TM, Morishima C, et al. El uso de silimarina y la progresión de la enfermedad hepática en el ensayo antiviral a largo plazo contra el tratamiento de la hepatitis C contra la cirrosis. *Farmacología y terapéutica alimentaria*. 2011 enero; 33 (1): 127-137. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
127. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, et al. Efecto de la silimarina (cardo de leche) en la enfermedad hepática en pacientes con hepatitis C crónica tratados sin éxito con terapia con interferón: un ensayo controlado aleatorio. *Jama* 2012 18 de julio; 308 (3): 274-282. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
128. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. La eficacia a largo plazo de la glicirricina en pacientes con hepatitis C crónica. *Cáncer*. 1997 15 de abril; 79 (8): 1494-1500. [[PubMed](#)]